

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

551091

(19) 世界知识产权组织  
国际局



(43) 国际公布日:  
2004年10月7日(07.10.2004)

PCT

(10) 国际公布号:  
WO 2004/084914 A1

(51) 国际分类号<sup>7</sup>: A61K 31/7008, A61P 39/02

(21) 国际申请号: PCT/CN2004/000276

(22) 国际申请日: 2004年3月29日(29.03.2004)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
03108279.3 2003年3月27日(27.03.2003) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中国人民解放军第三军医大学(THIRD MILITARY MEDICAL UNIVERSITY, CHINESE PEOPLE'S LIBERATION ARMY, P.R. OF CHINA) [CN/CN]; 中国重庆市沙坪坝区高滩岩正街30号, Chongqing 400038 (CN).

(72) 发明人: 及  
(75) 发明人/申请人(仅对美国): 徐启旺(XU, Qiwang) [CN/CN]; 刘俊康(LIU, Junkang) [CN/CN]; 袁泽涛(YUAN, Zetao) [CN/CN]; 中国重庆市沙坪坝区高滩岩正街30号, Chongqing 400038 (CN).

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN).

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:  
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: USE OF N-ACETYL-D-AMINOGLYCOSAMINE IN TREATMENT OF ORGAN LESIONS RELATED TO TOXICOSIS OF DRUGS OR CHEMICALS

(54) 发明名称: N-乙酰氨基葡萄糖在治疗毒物和药物中毒致脏器损伤中的应用

(57) Abstract: The invention relates to the use of N-acetyl-D-aminoglycosamine and a pharmaceutically acceptable salt thereof in preparation of drugs for treatment of organ lesions related to toxicosis of drugs or chemicals. N-acetyl-D-aminoglycosamine as an active ingredient in formulations is used in treatment of organ lesions related to toxicosis of drugs or chemicals, with significant therapeutic effects and no side effects.

(57) 摘要

本发明公开了 N-乙酰氨基葡萄糖及其药物学可接受的盐在制备用于治疗毒物及药物中毒致脏器损伤药物中的应用。以 N-乙酰氨基葡萄糖为主要活性成份的制剂用于毒物及药物中毒致脏器损伤的治疗, 具有有针对性的作用机理, 疗效显著, 配制方便, 无副作用等优点。

## N-乙酰氨基葡萄糖在治疗毒物 和药物中毒致脏器损伤中的应用

### 技术领域

本发明涉及 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐在治疗毒物和药物中毒致脏器损伤中的应用，及 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐在制备用于治疗毒物和药物中毒致脏器损伤的药物中的应用。

### 背景技术

国内外对致机体损伤的各种毒物、药物等研究较多，这些物质的种类也很多。人们生活中接触到的各种毒物主要经呼吸道、皮肤及消化道进入人体，对机体多系统造成损伤。引起损伤的机理多种多样。在铅中毒中，铅作为一种多亲和性毒物作用于全身各个系统，主要损害神经、造血、消化和心血管系统，而最重要的是造成血红蛋白合成过程中间产物卟啉的代谢紊乱。在汞中毒中，汞离子与体内酶蛋白中的巯基结合，以致抑制了酶的活力，阻碍细胞的正常代谢，引起中枢神经和植物神经功能紊乱，消化道和肾脏的损害。在砷及其化合物中毒中，砷及其氧化物进入人体后与细胞酶蛋白的巯基结合，特别是与丙酮酸氧化酶的巯基结合使其失去活性，影响细胞正常代谢，并首先使神经系统和毛细血管受到损害，从而使人体出现中毒症状。又如在甲醇中毒时候，甲醇对人体的作用主要是对中枢神经的选择性毒作用，其表现与饮酒精中毒类似且较为严重，甲醇尚能损害视神经和视网膜，造成双目失明的特殊毒性。甲醇破坏细胞内氧化作用，使乳酸和其他有机酸积累形成酸中毒。而氰化物中毒则引起生物氧化作用不能正常进行，造成所谓的“细胞内窒息”。虽然发生毒性作用机理多样，但多数可归结到细胞水平对代谢过程中氧化还原反应的影

响，或直接以氧化剂形式发生作用，或通过破坏酶的活性而影响上述过程。

药物性中毒如巴比妥酸盐类中毒主要抑制中枢神经系统活动，氯丙嗪类药物最突出的中毒反应为锥体外运动系统的障碍，表现肌肉痉挛静坐不能等。这些症状在停药后经久不愈。

目前对毒物和药物中毒的治疗方法包括：10%葡萄糖酸钙静脉注射，每日1-2次，持续2-3天，或二巯基丁二酸钠等驱铅疗法，二巯基丙醇驱汞驱砷疗法，洗胃疗法，甲醇中毒时也采用碳酸氢钠洗胃，或腹膜透析法，而在氰化物中毒时，多采用硫代硫酸钠，或葡萄糖或依地酸二钴配合葡萄糖治疗。总体而言，上述治疗方法停留在竞争结合，快速稀释，降低浓度，减少损害的水平，基本未见到兼具上述作用而又针对毒物、药物毒性作用位点发挥对抗作用，从根本上消除毒性作用的延续过程的治疗措施。

N-乙酰氨基葡萄糖是一种化学试剂，二十世纪九十年代以来陆续被用于治疗牙周炎（WO9102530A<sub>1</sub>）、微生物感染（WO9718790A<sub>3</sub>）、炎性肠病（WO9953929A<sub>1</sub>）、角膜疾病（JP10287570A<sub>2</sub>）、前列腺肥大（US05116615）等疾病以及美容（JP59013708A<sub>2</sub>）、洗发制剂（JP2011505A<sub>2</sub>）等。但目前尚无人用于制备治疗毒物及药物中毒致脏器损伤的药物制剂中。

本申请的发明人发现，N-乙酰氨基葡萄糖和其药物可接受的盐能快速有效地治疗毒物和药物中毒反应，不仅具有竞争结合毒物转化为无毒物质的能力和还原氧化型毒物以减少对细胞成份的破坏的能力，而且在细胞和生物大分子表面形成动态改变的同类作用屏障，解除并隔离毒物的影响，从而完成了本发明。

### 发明内容

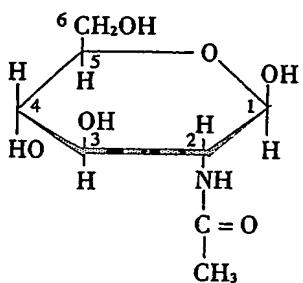
本发明的一个目的是提供 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接

受的盐在治疗毒物和药物中毒致脏器损伤中的应用。

本发明的另一个目的是提供 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐在制备用于治疗毒物和药物中毒致脏器损伤的药物中的应用。

本发明的再一个目的是提供治疗毒物和药物中毒致脏器损伤的方法，包括给病人包含有效量的 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐的药物组合物。

所述的 N-乙酰氨基葡萄糖全名为 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖，分子式为 C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>，其结构式 (I) 表示如下：



可用于本发明的 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖的药物可接受的盐的实例包括但不限于：与无机酸形成的那些盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、硼酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐和磷酸氢盐，以及与有机酸形成的那些盐，如柠檬酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、甲基硫酸盐、苦味酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐和葡萄糖-1-磷酸盐。

在本发明的药物组合物中，N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐含量一般可为 0.1-10%重量。

除 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐以外，本发明的药

物组合物还可以包含本领域公知的赋形剂或载体。根据药物预期的给药方式，本领域技术人员可以容易地选择赋形剂或载体。

本发明所述的药物组合物可以制成各种剂型，并通过多种途径给药，例如肠道内给药如口服给药，或肠胃外给药如静脉注射、透皮注射等。但是典型地，本发明的药物组合物为注射剂型，并采取非经肠给药形式给药。例如，可以方便地将 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐溶解于注射用水或生理盐水，而制备成注射剂型。

本发明药物组合物可以每天单剂量给药或多剂量给药，例如每天 3-4 剂。本发明药物组合物的给药量根据给药对象的年龄、病情、需治疗的症状以及给药方式等而变。但一般对于体重约为 75 公斤成年病人来说，本发明的药物组合物以每天 1-100000 毫克的剂量给药，优选 10 至 10000 毫克，以活性组分计。

本发明的另一个目的是提供一种用于治疗毒物和药物中毒致脏器损伤的药物组合物的制备方法，其中包括将治疗有效量的 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐与赋形剂或载体混合并制成制剂。

虽然无意拘泥于任何理论，但本发明的上述发明点源自于生物波理论的基本思想。本发明人在进行生物波理论研究中建立了生物波动生长的模型，并进一步深入研究了生物波动生长的分子机制，提出了生物有机体的生物波不断改变的微异源变化原理。生物波变化的速度有快有慢，取决于外来环境的改变程度。机体接受有害物质刺激后，内环境出现了迅速变化，促成微异源性发生，使机体与环境之间失衡，引起局部的损伤或全身中毒症状。这种损伤和中毒症状的出现从分子生物学角度来分析，是由于蛋白特别是各种酶类在改变了的条件下，特别是温度改变和微生物代谢产物存在条件下，功能不稳定甚至功能丧失。

本发明人通过试验证实，N-乙酰氨基葡萄糖和其药物可接受的盐不仅可以使生物体细胞表现正常的生物波特征，而且使这种波动表现出更加微细的波动方式，表明这些化合物对生物波动是有促进作用的，这种促波作用有助于解释治疗毒物及药物中毒致脏器损伤的机理。

本发明人发现，N-乙酰氨基葡萄糖的支持作用和与氧化型毒物结合而解毒的能力同葡萄糖基本一致，而其手性药物的双相变化特点使之可以随机地与生物体成分相结合，并以与毒物作用构型的同构方式，在毒物与生物体成分如细胞或酶类等之间形成隔离带。N-乙酰氨基葡萄糖与毒物相比，与生物体成分的亲和力更高的原因在于N-乙酰氨基葡萄糖的动态构型变化，可以较为随机地保持与生物大分子构型的相对应变化特点，而这种能力是作为体内长期存在的内源性物质自然演化中形成的细胞或其组分分子稳定结构和功能的天然保护机制的重要内容。

### 具体实施方式

下面结合实施例进一步说明本发明及其有益效果，但是应该明白，这些实施例仅是为了举例说明本发明，而在任何方面构成对本发明范围的限制。

#### 实施例 1. 式(I)化合物的促波试验

##### 1、试验材料和方法：

1.1 样品：式(I)化合物纯品。

##### 1.2 试验材料：

菌种：奇异变形杆菌，应符合如下生化反应特征：动力(+)、尿素酶(+)、乳糖(-)、葡萄糖(+)、H<sub>2</sub>S(-)、苯丙氨酸脱氨酶(+)。

培养基：改良 LB 培养基（组成成分：1% 胰蛋白胨、0.5% 酵

母提取物、1%氯化钠、0.1%葡萄糖、0.002%TTC、PH7.2-7.4)。

### 1.3 试验方法：

对照样：在LB平板中心点种奇异变形杆菌，37培养9小时；

试验样：在LB平板中加入终浓度为0.5%的式(I)化合物，同法点种奇异变形杆菌，37培养9小时。

### 2、试验结果及评价：

在对照样中显示出不断向外扩展，间隔3小时的同心环；在试验样中，不但形成每隔3小时出现的同心环，而且与对照相比，在每条环上显示出许多细小的波动环。

本试验采用生物波波动试验模型，用以研究式(I)化合物的促波作用，结果可见式(I)化合物不仅可以使细菌细胞表现正常的生物波特征，而且使这种波动表现出更加微细的波动方式，表明式(I)化合物对生物波动是有促进作用的。预期这种促波作用可调节治疗毒物、药物对机体的损害作用。

### 实施例2. 式(II)化合物的毒理试验

进行式(II)化合物的毒理试验，包括：

- 1、急性毒理试验：包括口服、静脉注射和最大极限量给药试验；
- 2、Ames试验；
- 3、小鼠骨髓细胞微核试验；
- 4、鼠精子畸性试验；
- 5、小鼠睾丸染色体畸变试验；
- 6、慢性致死试验；
- 7、亚慢性毒性(90天喂养)试验；
- 8、传统致畸试验；

试验结论表明：式(I)化合物急性毒性试验剂量超过2g/kg时，仍未出现急性中毒反应；在长期毒性试验中，最高剂量已达到1g/kg，经四周试验观察，未出现中毒反应；在生殖试验中，从常规剂量7mg/kg喂小鼠，经三次传代，证明式(I)化合物对小鼠受孕、妊娠、分娩、哺乳及仔鼠发育均无影响。这些试验证明式(I)化合物属无毒物质。

### 实施例3. 动物试验

#### (一) 甲醇中毒试验：

采用30只昆明种小鼠进行试验，分为实验一组和实验二组，每组15只。另外以15只小鼠用于对照。每只小鼠口服灌喂甲醇，剂量为0.2ml/20g体重。对照组不采取治疗措施，可见小鼠表现谵妄，东碰西撞，视物不清。随着时间的延续，于约2小时左右，13只小鼠双目失明，四肢无力并有10只小鼠相继死亡，另有3只失明症状未改善。实验组小鼠在灌喂甲醇后，随即腹腔注射给以浓度为0.1g/ml的N-乙酰氨基葡萄糖水溶液，剂量为0.1ml/20g体重，结果2小时后小鼠失明者为8只（其中5只鼠相继死亡），神经精神症状较为明显者共2只。实验二组小鼠在灌喂甲醇后，随即腹腔注射给以浓度为0.1g/ml的N-乙酰氨基葡萄糖水溶液，剂量为2ml/20g体重，结果小鼠状态明显较好，有4只小鼠出现谵妄和四肢无力表现，但未见有失明者，经12hr观察有2只小鼠死亡。

#### (二) 乐果中毒试验：

以昆明种小鼠30只进行试验，随机分为三组，包括对照组和两个实验组，每组10只。采用市售氧化乐果溶液原液(500毫升/瓶,标准号:GB15583-1995,重庆农药化工集团出品)，稀释10000倍后口服灌喂，每只小鼠0.5ml，连续3天。对照组小鼠未经治疗，

在连续灌喂 3 天后，出现中毒症状，表现为进食减少，烦躁不安，相继又出现腹泻症状，水样便和行动中视物不清的表现，有的发展为昏迷，抽搐，大小便失禁等症状，有 8 只死亡。实验组采用 N-乙酰氨基葡萄糖水溶液治疗，药物含量为 5g/100ml，采用注射剂形式腹腔注射给药。实验一组和二组的给药量分别为 0.2ml 和 2ml，结果动物死亡数分别下降至 4 只和 1 只，且相应症状也得到了较好的控制。实验组和对照组的动物反应有显著的差异。

### （三）铅中毒试验

选择 30 只昆明种小鼠，以饮用密陀僧的方法造成铅中毒模型。对照组动物即模型组动物不进行治疗，小鼠的症状明显，表现有流涎、呕吐、腹泻、便秘、抽搐等反应，3 天内死亡率为 8/10，7 天内死亡率为 10/10；实验一组动物给 N-乙酰氨基葡萄糖物质治疗，剂量为  $0.2\text{ml} \times 10\%$  (重量/体积)，腹腔注射，实验二组动物给 N-乙酰氨基葡萄糖物质治疗，剂量为  $2\text{ml} \times 10\%$  (重量/体积)，腹腔注射。治疗前 3 天内，动物死亡率分别是 7/10，2/10，后 4 天内动物继续死亡情况为 1/3 和 0/8，且存活动物状态良好。N-乙酰氨基葡萄糖表现出明显的治疗铅中毒的反应和控制相关症状及降低死亡率的功效。

由以上实验例可见，N-乙酰氨基葡萄糖至少可以有效地消除金属离子，有机磷农药，甲醇等不同作用机理毒物的毒性作用。

本发明的式(I)化合物不仅作用效果确切而且没有通常解毒药物所表现的副作用，有较好的应用前景。

## 权 利 要 求

1. N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐在制备用于治疗毒物和药物中毒致脏器损伤的药物中的应用。
2. 权利要求 1 的应用，其中所述药物组合物为注射剂型，采取非经肠给药形式给药。
3. 权利要求 1 或 2 的应用，其中所述药物组合物中 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐的含量为 0.1-10%重量。
4. N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐在治疗毒物和药物中毒致脏器损伤中的应用。
5. 治疗毒物和药物中毒致脏器损伤的方法，包括给病人包含有效量的 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐的药物组合物。
6. 权利要求 5 的方法，其中所述药物组合物为注射剂型，采取非经肠给药形式给药。
7. 权利要求 4 或 5 的方法，其中所述药物组合物中 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐的含量为 0.1-10%重量。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/000276

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC<sup>7</sup>: A61K31/7008, A61P39/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chinese Medical Abstracts, CNKI

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, WPI, PAJ, CA, MEDLINE, CNKI, glucosamine,acetyl, 氨基葡萄糖,葡萄糖胺, 乙酰

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP0372730, Jun. 13, 1990, See the entire document	1-3
A	US5217962, Jun. 8, 1993, See the entire document	1-3

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
- “L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
23, Jun. 2004(23.06.2004)

Date of mailing of the international search report  
**15 · JUL 2004 (15 · 07 · 2004)**

Name and mailing address of the ISA/  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,  
100088 Beijing, China  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Jiang Hui



Telephone No. 86-10-62085236

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/000276

### Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 4-7  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
claims 4-7 are directed to methods of treatment of the human/animal body.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

### Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

#### Remark on protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000276

## A. 主题的分类

IPC<sup>7</sup>: A61K31/7008, A61P39/02

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国药学文摘, CNKI

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, WPI, PAJ, CA, MEDLINE, CNKI, glucosamine,acetyl,氨基葡萄糖,乙酰

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	EP0372730, 1990 年 6 月 13 日, 全文	1-3
A	US5217962, 1993 年 6 月 8 日, 全文	1-3

 其余文件在 C 栏的续页中列出。 见同族专利附件。

## \* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“B” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“&amp;” 同族专利的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

国际检索实际完成的日期 23.6月 2004(23.06.2004)	国际检索报告邮寄日期 15·7月 2004 (15·07·2004)
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蔚蓝门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	受权官员 姜 壁 电话号码: (86-10)62085236

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000276

### 第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第2项)

按条约17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1.  权利要求: 4—7

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:  
权利要求 4—7 涉及人或动物的治疗方法

2.  权利要求:

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索,  
具体地说:

3.  权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

### 第II栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1.  由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2.  由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3.  由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求:

4.  申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明;  
包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明:  申请人的异议书随附加检索费同时提交。  
 支付附加检索费时未提交异议书。